

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE 222 No

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jacques CHARRUYER

Professeur suppléant de Pharmacie
à l'École de Médecine et Pharmacie de Limoges
Né le 13 Juin 1905, à Loudun (Vienne)

LES PRODUITS DE DÉSINTÉGRATION
DES MATIÈRES PROTÉIQUES
ET LEUR ACTION PATHOGÈNE

Président : M. LOEPER, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1936

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jacques CHARRUYER

Professeur suppléant de Pharmacie
à l'École de Médecine et Pharmacie de Limoges
Né le 13 Juin 1905, à Loudun (Vienne)

LES PRODUITS DE DÉSINTÉGRATION
DES MATIÈRES PROTÉIQUES
ET LEUR ACTION PATHOGÈNE

Président : M. LOEPER, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1936

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie.....	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale .	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale.....	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	N...
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (Henri).. Pathologie médicale.
 BERNARD Étienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.). Hydrologie.
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BULLIARD..... Histologie.
 CATHALA..... Pathologie médicale.
 CHEVALLIER... Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 FEY..... Urologie.
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GASTINEL..... Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET..... Physiologie.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENAU..... Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD..... Pharmacologie.
 HUGUENIN..... Anatomie pathologique.
 JOANNON..... Hygiène.
 LABBÉ (Henri)... Chimie biologique.

MM.

LACOMME..... Obstétrique.
 LANTUÉJOUL... Obstétrique.
 LAROCHE (Guy).. Pathologie médicale.
 LEMAIRE..... Pathologie expérimentale.
 LEVEUF..... Pathologie chirurgicale
 M^{lle} J. LÉVY Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI.. Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU..... Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN..... Pathologie médicale.
 OBERLING..... Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE.. Médecine légale.
 PORTES..... Obstétrique.
 RICHT..... Physiologie.
 SANNIÉ..... Chimie biologique.
 SÉNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.
 TROISIER..... Pathologie expérimentale.
 TURPIN..... Pathologie médicale.
 VIGNES..... Obstétrique.
 WILMOTH..... Pathologie chirurgicale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET..... Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.

MM.

LEROUX..... Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE ..		BROCQ.....	
AUBERTIN		CADENAT.....	
BRULÉ		GATELLIER	
CHABROL.....		HEITZ-BOYER ...	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT		QUENU	
DUVOIR.....		SCHWARTZ.....	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VALLERY- RADOT			
SÉZARY			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
GUÉNIOT			
LE LORIER.....			
LÉVY-SOLAL			
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR LOEPER

Professeur de Thérapeutique à la Faculté de Médecine

*En hommage respectueux et re-
connaissant.*

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR HERISSEY

Professeur de Chimie Biologique à la Faculté de Pharmacie

A MES MAITRES DE L'ÉCOLE DE LIMOGES

*En témoignage de ma profonde
reconnaissance.*

A MES MAITRES DE L'HOPITAL DE LIMOGES

*En les remerciant de l'accueil
si cordial qu'ils m'ont toujours
réservé. Qu'ils veuillent bien trou-
ver ici le modeste témoignage de
ma respectueuse gratitude.*

INTRODUCTION

La doctrine humorale est une des plus anciennes de la médecine. Dès les débuts de l'ère clinique, l'école hippocratique enseignait que nombre de maladies proviennent des viciations des humeurs. Son renouveau au xviii^e siècle n'a fait que remettre à l'honneur l'humorisme hippocratique, mais n'a apporté aucun fait scientifique nouveau. Ce n'est qu'au moment où la chimie biologique a pu devenir une véritable science que l'humorisme a reçu une confirmation éclatante. Encore aujourd'hui les travaux de plus en plus nombreux qui étudient les processus chimiques dont les humeurs et les tissus sont le siège ne sont en réalité que les confirmations du confus humorisme ancien.

Parmi les nombreuses réactions chimiques dont l'organisme est le siège, un petit nombre sont actuellement connus et même la nature réelle de la plupart d'entre elles est encore discutée. Ce qu'on connaît un peu mieux ce sont les produits qui résultent de ces réactions. Dans ce travail où nous nous sommes bor-

nés à l'étude des produits du métabolisme azoté, nous aurons à envisager un nombre de corps considérable. Bien que nous fassions avant tout œuvre de chimiste, nous n'étudierons que les substances qui ont une réelle importance pathologique. Après avoir envisagé brièvement la chimie physiologique de la désintégration des matières protéiques, nous étudierons, selon une classification chimique les divers corps résultant de cette désintégration et paraissant jouer un rôle dans le déterminisme des maladies.

Un tel travail d'ensemble n'a pas encore été tenté, à notre connaissance, ce qui a rendu notre exposé difficile et ce qui nous autorise à espérer une certaine indulgence. Nous savons que chacun de nos chapitres mériterait d'être développé et pourrait constituer à lui seul un volume. Aussi, ne pouvons-nous prétendre à épuiser le sujet. Nous avons particulièrement insisté partout sur les rapports des substances envisagées avec le métabolisme protidique, point de vue souvent oublié dans les travaux cliniques et physio-pathologiques.

Nous avons passé sous silence les techniques chimiques partout où elle donne des résultats satisfaisants. Nous en avons fait, par contre, une étude critique dans les cas où ses résultats paraissent assez peu sûrs pour pouvoir compromettre la solidité des recherches basées sur elle.

Nous avons laissé de côté le problème de l'ammoniaque, bien qu'appartenant au cadre de notre tra-

vail. Il nous a semblé que les données actuelles ne sont pas encore de nature à montrer le rôle réel de l'ammoniaque en pathologie.

D'autre part, étant donné l'esprit dans lequel nous avons conçu ce travail, nous avons écarté toutes les substances dont la composition chimique n'est pas encore suffisamment établie, même lorsque leur nature protidique est probable. Sans composition chimique sûre, il nous aurait été difficile de les placer dans l'enchaînement du métabolisme azoté.

Espérons que dans quelques années un tel travail pourra être tenté avec plus de fruits encore. Nous pensons néanmoins qu'un exposé pouvait être utile dès maintenant.

CHAPITRE PREMIER

LA DÉGRADATION DES MATIÈRES PROTÉIQUES

Les matières protéiques ou albuminoïdes sont des corps azotés à poids moléculaires élevé et composés principalement d'acides aminés. Elles se présentent sous une forme colloïdale. Elles semblent constituer les composants chimiques les plus caractéristiques de la matière vivante. Il est d'ailleurs vraisemblable qu'au point de vue physico-chimique, les matières protéiques sont étroitement liées aux substances grasses avec lesquelles elles forment dans la cellule vivante un ensemble : le complexe lipo-protéique.

Nos connaissances chimiques sur les matières protéiques sont encore assez peu avancées. Artificiellement on a établi plusieurs classes de ces substances. En réalité, il semble bien que les albuminoïdes constituent le véritable support de la spécificité biologique et il est vraisemblable qu'il y a autant de substances protéiques que d'espèces animales et végétales. Il est même possible que chez les animaux

supérieurs chaque individu se caractérise par certains albuminoïdes spécifiques.

On ne connaît rien sur la toxicité propre des substances protéiques. Il paraît même tout à fait improbable qu'une albumine endogène puisse devenir la cause d'un trouble morbide. Par contre, les albumines hétérogènes, introduites par une voie parentérale, déterminent un bouleversement humoral et probablement cellulaire qui constitue l'anaphylaxie et sur laquelle nous ne pouvons insister ici.

Le point important dans le métabolisme des protéiques est leur dégradation avec de multiples produits intermédiaires directs ou indirects dont certains ont pu être incriminés dans la pathogénie de nombreuses maladies.

* * *

Les matières protéiques sont actuellement classées en deux grandes catégories : les holoprotéides et les hétéroprotéides. Les *holoprotéides* se composent à peu près uniquement d'acides aminés ; ils comprennent entre autres groupes les albumines et les globulines.

Les hétéroprotéides sont composés d'acides aminés et d'un groupement prosthétique qui est tantôt un acide nucléique (nucléoprotéides), tantôt un pigment pyrrolique (chromoprotéides). La dégradation du groupement prosthétique sera envisagée dans un chapitre particulier. Ici nous ne nous occu-

perons que de la décomposition du complexe holoprotéique qu'il soit isolé ou qu'il soit originellement uni à d'autres substances.

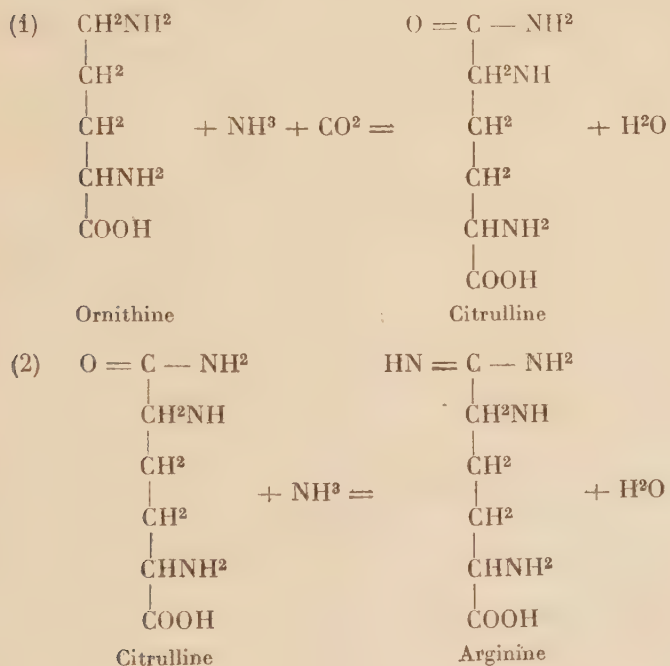
La dégradation des albuminoïdes se fait dans l'organisme par deux processus principaux : la digestion intestinale (dégradation assimilative) et la décomposition en vue de l'élimination (dégradation éliminative). Sur chacun de ces deux groupes de dégradation se greffent des processus secondaires normaux ou pathologiques sur lesquels nous reviendrons plus loin.

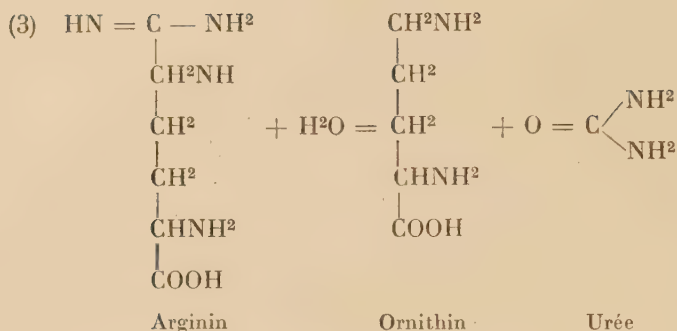
La dégradation assimilative des matières protéiques commence dans l'estomac. Sous l'influence de la pepsine, agissant en milieu acide, la molécule se scinde et donne des albumoses et des peptones. Normalement ces corps intermédiaires ne sont pas absorbés et subissent dans le duodénum et dans l'intestin grêle des hydrolyses successives. Actuellement on admet que la trypsine pancréatique continue le démembrement de la molécule en polypeptides et c'est l'érepsine qui donne naissance aux acides aminés (FIESSINGER, OLIVIER et HERBAIN). Il est cependant possible que les polypeptides peuvent franchir la barrière intestinale en petite quantité.

Les acides aminés ainsi formés arrivent au foie qui est chargé de les résynthésier en molécules protéiques spécifiques. Il n'est pas prouvé que seule la cellule hépatique est capable de faire la synthèse. La présence d'une certaine quantité de polypeptides et d'acides aminés dans le sang circulant (CRISTOL

et PUECH, MARTENS, VAN SLYKE, etc.) peut s'interpréter par l'hypothèse d'un apport de matériaux aux cellules en vue d'une synthèse.

La dégradation éliminative est autrement complexe. Elle doit aboutir à trois corps actuellement connus : l'urée, la créatinine et l'ammoniaque (la dégradation des corps aboutissant à l'acide urique sera envisagée plus loin). Nous ne pouvons entrer ici dans les détails, encore très discutés, de cette dégradation. D'après une des théories les plus récentes, l'urée se formerait dans le foie à la suite d'un certain nombre de réactions circulaires (KREBS et HENSELEIT) :





Cette dernière réaction est diastasique et se fait à l'aide de l'arginase hépatique. L'ornithine ainsi formée recommence le cycle jusqu'à ce que tout soit transformé en urée. Il est vraisemblable que ce ne soit pas le seul mode de formation de l'urée et que la désassimilation des acides aminés dans le rein, donnant naissance à un acide α -cétonique soit également un mode d'élimination (KREBS).

Quel que soit le processus, il est très complexe et l'on comprend que sous certaines influences pathologiques il puisse donner naissance à des produits intermédiaires toxiques.

Le cycle des transformations aboutissant à la créatinine semble être tout à fait distinct des précédents (TERROINE et ses élèves). Nous y reviendrons à propos des dérivés guanidiques.

Tels sont les principaux faits qu'il nous a semblé indispensable de résumer avant d'aborder les produits de dégradation des substances protéiques. Notons seulement ici que l'urée, aboutissant normal

de cette dégradation, n'est nullement toxique et que sa rétention, bien que témoin de grande valeur d'un trouble des échanges azotés, n'est aucunement responsable des symptômes de l'urémie.

CHAPITRE II

PROTÉOSES ET PEPTONES

Dans les conditions normales, ces produits intermédiaires de la dégradation des albuminoïdes n'existent pas dans les humeurs ni dans les cellules de l'organisme. Ils se forment dans l'estomac et dès l'attaque par la trypsine pancréatique, ils se transforment en polypeptides.

Quelques faits semblent cependant montrer que même chez des animaux normaux le sang de la veine porte peut contenir de la peptone (TROISIÈME). On peut donc supposer que cette substance peut parfois traverser un foie déficient.

Des travaux expérimentaux commencés par BIEDL et KRAUS en 1910 et continués depuis par nombreux auteurs dont surtout NOLF ont montré que la peptone injectée dans la circulation donne naissance à une série de troubles connus sous le nom de choc peptonique.

Le choc peptonique est semblable au choc anaphy-

lactique et s'accompagne en plus d'une incoagulabilité du sang qui lui est propre. L'interprétation de ces faits a donné lieu à de nombreuses discussions et on a pensé à un moment donné que la peptone n'agissait que par sa teneur en histamine. Or, depuis on a pu préparer des peptones sans histamine qui reproduisent encore fidèlement le choc. Aussi DALE pense que le choc peptonique est un complexe produit par l'action propre de cette substance (c'est elle qui produirait l'incoagulabilité) et par une mise en liberté d'histamine dans le foie.

En tout cas, il y a lieu de se demander si des états analogues au choc peptonique peuvent se rencontrer en pathologie ou bien s'ils ne constituent qu'un artifice expérimental. Dans la doctrine de l'anaphylaxie alimentaire on admet bien que des protéines étrangères peuvent parvenir dans la circulation. Il est alors possible également que des albumines imparfaitement dégradées puissent y arriver.

Le seul fait troublant est que le choc peptonique se produit sans aucune sensibilisation, alors que le choc protéique ne se fait que dans le cadre de l'anaphylaxie.

CHAPITRE III

LES ACIDES AMINÉS

Les acides aminés sont présents constamment dans les cellules et dans les humeurs. On ne leur connaît pas d'action toxique directe ; c'est bien au contraire leur carence qui peut donner naissance à des troubles. Leur accumulation globale peut cependant donner naissance à des phénomènes d'acidose, mais ils ne jouent aucun rôle spécifique. N'importe quel acide à leur place pourrait avoir la même action.

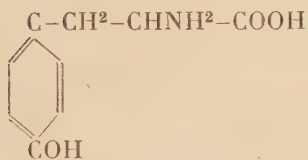
Le rôle physiologique des acides aminés est actuellement assez bien connu. Les uns sont indispensables à la croissance, les autres au maintien de la vie. Un certain nombre d'entre eux sont nécessaire à l'hématopoïèse, d'autres enfin ont la propriété d'activer l'effet de certaines hormones.

On sait depuis longtemps que les diverses substances protéiques ont une valeur alimentaire inégale. Les recherches de LAFAYETTE MENDEL et

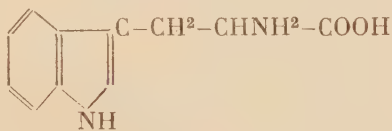
OSBORNE ont montré que cette différence provient précisément du fait qu'elles ne contiennent pas les mêmes acides aminés. D'après les recherches de ces mêmes auteurs, un régime ne comportant pas de tyrosine et de lysine arrête la croissance des jeunes animaux. L'histidine et le tryptophane sont également indispensables aux animaux adultes et les travaux de FONTÈS et THIVOLLE ont montré que leur carence entrave l'hématopoïèse.

Les acides aminés plus simples comme le glycolle, l'alanine; etc., activent l'effet de l'adrénaline.

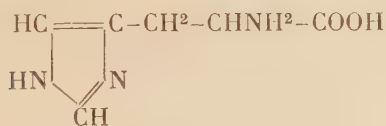
La différence de valeur entre les divers acides aminés s'explique en grande partie par leur structure chimique. Les trois acides aminés dont la carence est ressentie par l'organisme comportent des noyaux cycliques dont la synthèse ne peut être faite par les animaux supérieurs :



Tyrosine



Tryptophane



Histidine

Il est tout à fait vraisemblable que ces acides

aminés jouent leur rôle en apportant à l'organisme les noyaux phénol, indol et imidazol, nécessaires à l'élaboration soit de substances protéiques spécifiques soit de certaines hormones sur lesquelles nous reviendrons par la suite.

CHAPITRE IV

LES POLYPEPTIDES

L'existence de polypeptides dans le sang circulant est une notion relativement récente. Jusque-là, on supposait qu'il en était des polypeptides comme des peptones et des albumoses, qu'ils n'existaient que dans le tube digestif comme produits intermédiaires de la digestion des albuminoïdes.

Théoriquement, on peut définir les polypeptides comme des complexes résultant de l'enchaînement d'un nombre variable d'acides aminés. De tels polypeptides ont pu être réalisés par synthèse. E. FISCHER a réussi d'enchaîner jusqu'à 18 acides aminés par sa méthode de la réaction d'un chlorure d'acide aminé halogéné sur un autre acide aminé. L'enchaînement se fait par la liaison de chaque amine avec la fonction acide du congénère. Les polypeptides synthétiques sont vraisemblablement analogues aux polypeptides naturels. Ils sont d'abord cristallisables, puis, à mesure que la molécule s'accroît, ils de-

viennent amorphes et forment des solutions colloïdales. Ils présentent la réaction du biuret, résistent à la pepsine, mais certains d'entre eux sont attaquables par la trypsine.

Quant aux polypeptides naturels, nous sommes beaucoup moins bien renseignés sur leur composition chimique et sur leur comportement. D'après VAN SLYKE et HILLER, qui en 1922 ont découvert la polypeptidémie, ceux-ci peuvent recevoir une définition technique. Ces auteurs ont montré que l'acide phosphotungstique précipitait tous les produits intermédiaires de la dégradation des protéiques, sauf les acides aminés. Par contre, l'acide trichloracétique, laisse passer dans le filtrat et les acides aminés et les peptides.

Quels que soient les détails de la méthode de dosage, le taux des polyptides se définit donc par la différence entre l'azote du filtrat phosphotungstique et celui du filtrat trichloracétique.

On voit donc que l'existence d'une polypeptidémie ne repose pas sur des bases chimiques extrêmement solides. Les auteurs français qui se sont occupés de la question, CRISTOL et PUECH, FIESSINGER, OLIVIER et HERBAIN, etc. l'admettent cependant. La notion a été appliquée avec fruit à l'étude de l'insuffisance hépatique, de l'insuffisance rénale et des accidents post-opératoires.

La question de l'origine des polypeptides du sang reste encore extrêmement discutée. Il s'agit d'un passage des peptides du tube digestif ou bien d'une

formation excessive de ces corps dans le foie ou dans les tissus. Les travaux de FIESSINGER, MICHAUX et HERBAIN sur la polypeptidorachie nous montrent la possibilité de la formation de ces corps dans les processus inflammatoires locaux.

Les deux opinions peuvent se soutenir et il est fort possible que dans certaines conditions pathologiques la barrière intestinale et le foie laisse passer des produits intermédiaires de la digestion des matières protéiques, comme il est possible aussi que des produits d'une dégradation éliminative incomplète se forment en excès dans les tissus ou dans le foie (dysdésamination hépatique de Fiessinger). Dans ce dernier cas, trois éventualités se présentent : formation de polypeptides en excès, défaut de transformation de ces polypeptides en acides aminés ou en urée ou enfin défaut d'élimination rénale.

Toutes ces possibilités avaient été entrevues par CRISTOL dès les débuts de la question, mais elles ont été bien montrées par divers auteurs. Insistons en particulier sur l'hyperpolypeptidémie post-opératoire qui semble bien être la véritable nature de l'azotémie qui suit souvent les interventions chirurgicales (P. DUVAL, J.-Ch. ROUX et GOIFFON).

Toutes ces recherches ne nous ont pas montré si la polypeptidémie avait seulement une valeur diagnostique, comme par exemple, le taux de l'azote uréique, ou bien si réellement les polypeptides possédaient une toxicité propre. Des travaux tout à fait récents de P. DUVAL et L. BINET semblent démontrer

la toxicité des polypeptides. Leur injection semble déterminer chez les animaux sensibilisés des lésions pulmonaires caractéristiques. Il est donc fort possible que ce sont les polypeptides qui sont parfois responsables des complications pulmonaires post-opératoires.

Avant de terminer ce chapitre, il est indispensable de mentionner l'importance physiologique d'un tripeptide, le glutathion qui est composé de cystéine, de glycocolle et de l'acide glutamique. Depuis sa découverte par HOPKINS, de nombreux auteurs dont L. BINET et BLANCHETIÈRE en France ont montré que ce corps intervient dans les processus d'oxydo-réduction cellulaires. Son rôle en pathologie n'est pas encore suffisamment élucidé.

CHAPITRE V

PRODUITS DE DÉGRADATION DES NUCLÉOPROTÉIDES

Comme nous l'avons vu, les nucléoprotéides se caractérisent par un groupement prosthétique accouplé à un complexe d'acides aminés : ce sont en quelque sorte des sels de l'acide nucléique avec une albumine.

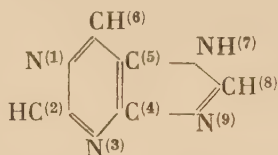
C'est en effet l'acide nucléique qui constitue le groupement prosthétique. Cet acide nucléique ou plutôt ces acides nucléiques — car il en existe certainement plusieurs, — sont des corps déjà fort complexes dont la structure n'est connue que sous la forme d'un schéma. Chaque acide nucléique constitue un polynucléotide, c'est-à-dire un assemblage de corps appelés les nucléotides. Ceux-ci se composent d'acide orthophosphorique, d'un pentose (le ribose *d*) et d'une base purique ou pyrimidique (JONES).

En se décomposant, les nucléotides forment tout d'abord des nucléosides, composés d'un pentose et

d'une base, puis les nucléosides s'hydrolysent en sucre et en bases puriques et pyrimidiques.

Ce sont seulement ces dernières qui constituent les produits de dégradation caractéristiques des nucléoprotéides et nous n'envisagerons que ces bases.

Les bases puriques sont les dérivés d'un corps hypothétique, la purine :



Il est facile de se représenter la structure des autres bases en sachant que l'adénine est une 6-aminopurine, la guanine une 2-amino-6-oxypurine, l'hypoxanthine une 6-oxypurine, la xanthine une 2,6-dioxypurine et l'acide urique une 2, 6, 8-trioxypurine.

On sait également que le terme ultime de la dégradation des bases puriques, tout au moins chez l'homme, est l'acide urique. Il existe toute une série de diastases, opérant la désamidation et l'oxydation des diverses bases jusqu'à l'acide urique. Cependant, on trouve parfois dans l'urine des petites quantités d'adénine, de xanthine et d'hypoxanthine.

Nous n'insistons pas sur les bases pyrimidiques (cytosine, uracile et thymine) dont le métabolisme et la dégradation sont beaucoup moins connus.

*
* *

Au point de vue pathologique, deux corps méritent seulement notre attention : l'adénine et ses dérivés d'une part et l'acide urique d'autre part.

Le rôle des dérivés de l'adénine, en particulier de l'adénosine, a été mis en évidence en 1929 par DRURY et SZENT-GYÖRGYI, puis étudié en détail par BENNET et DRURY en 1931. La source principale de ces dérivés semble être le muscle. Dans cet organe l'acide adénylpyrophosphorique joue le rôle de cofermement de la diastase qui transforme le glycogène en acide lactique (LOHMANN). Cette même substance semble jouer un rôle analogue dans la fermentation par la levure de bière.

Il existe des quantités relativement considérables de dérivés de l'adénine dans le sang (175 milligrammes par litre chez l'homme), dans le muscle strié (3,8 gr. par kg.), dans le muscle cardiaque (2 gr. par kg.) dans le foie et le rein (environ 1 gr. par kg.).

D'après une récente mise au point de GADDUM, les dérivés de l'adénine pourraient jouer un rôle dans les états de choc, dans les brûlures étendues, dans les états traumatiques et post-opératoires, etc.

Quant à l'acide urique, il est classique de mentionner son rôle dans la pathogénie de la goutte. En réalité, la conception un peu simpliste d'une rétention d'acide urique finissant par précipiter dans les tissus paraît aujourd'hui difficilement acceptable.

Il semble s'agir d'un trouble complexe du métabolisme des nucléoprotéides où chaque produit intermédiaire peut jouer un rôle pathogène. Ainsi, les phénomènes locaux de l'accès de goutte ressemblent beaucoup à ce que ferait l'injection d'un acide nucléique dans les tissus. Comme le pense C. WELLS, il est fort possible qu'il s'agisse dans la goutte d'une perturbation des multiples processus diastasiques qui caractérisent la dégradation des nucléoprotéides. Plus tard, lorsque le rein est lésé, il s'y ajoute une véritable rétention, réalisant ainsi un cercle vicieux.

CHAPITRE VI

PRODUITS DE DÉGRADATION DES CHROMOPROTÉIDES

Comme nous l'avons dit plus haut, les chromoprotéides sont des groupements d'acides aminés combinés à un corps azoté plus ou moins complexe, doué de propriétés pigmentaires et jouant le rôle d'un groupement prosthétique.

Chez l'homme, il n'y a lieu de tenir compte que d'un seul chromoprotéide, l'hémoglobine. Celle-ci se compose d'un complexe albuminoïde, la globine et d'un groupement prosthétique, l'hématine. C'est l'hématine qui est la source d'un certain nombre de produits intermédiaires et de produits de dégradation qui peuvent être classés en deux groupes : porphyrines d'une part et les pigments bilirubiniques d'autre part. Nous allons les envisager successivement puis nous étudierons quelques corps voisins de l'hémoglobine qui peuvent se former dans des conditions pathologiques.

* * *

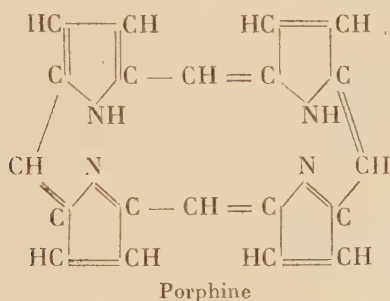
On sait actuellement comment le pigment sanguin des Vertébrés se détruit et s'élimine. La plus grande partie se transforme en bilirubine dans le foie et dans le tissu réticulo-endothélial puis s'élimine par la bile. Les faits sont évidemment plus complexe et la bilirubine, résultant de l'oxydation lente d'un corps connu sous le nom de mésobilirubinogène, n'est pas l'unique produit terminal. Il semble, en effet, que le mésobilirubinogène est identique à l'urobilinogène et que ce dernier corps peut fournir, selon les circonstances, tantôt de la bilirubine tantôt de l'urobiline (JAVILLIER).

Nous n'insistons pas ici sur les questions pathologiques qui sont liées au problème des pigments biliaires. Il y a quelques années, elles passionnaient le monde médical et on discutait sur la provenance hépatique, splénique ou tissulaire de ces pigments. Actuellement, tout en admettant le rôle prépondérant du foie, la plupart des auteurs pensent que les pigments biliaires peuvent se former également dans les tissus.

Quant à leur action pathogène, elle est, par rapport à celle des acides biliaires (appartenant au métabolisme des lipides), minime. Ces pigments se déposent dans les tissus et donnent la coloration caractéristique de l'ictère, mais ne semblent pas être responsables d'autres troubles pathologiques. Leur réten-

tion est un symptôme, elle n'a aucune signification pathogénique.

Un second mode de dégradation de l'hématine, normalement d'une importance accessoire, est leur transformation en porphyrine. Ce sont encore des corps tetra-pyrroliques, dépourvus de fer et dont on connaît plusieurs : uroporphyrine, coproporphyrine, hématoporphyrine. Toutes sont les dérivés d'un corps hypothétique la porphine (H. FISCHER), comme les bases puriques sont les dérivés de la purine



L'importance pathologique des porphyrines apparaît considérable à la suite des recherches de BORST, de HIJMANS VAN DEN BERGH et de HÜHNERFELD. Ces auteurs expliquent les porphyries par une production exagérée de ces substances grâce à une sorte de malformation chimique congénitale. Leur opinion est d'ailleurs que les porphyrines ne proviennent pas de la dégradation éliminative de l'hémoglobine, mais au contraire constituent des produits intermédiaires de la synthèse de ce corps. Ainsi, chez certains individus, la synthèse s'arrêterait au stade

porphyrine et c'est cette substance qui se mettrait en circulation.

Les porphyrinuries se constatent surtout dans les états de choc chez certains individus sensibles. On les constate au cours d'intoxications (en particulier le plomb et certains barbituriques) et par action du froid.

Au point de vue pharmacodynamique, les porphyrines jouent un rôle photosensibilisant. Chez les individus exposés au soleil, les effets des porphyrines se manifestent avec plus d'intensité. Ces effets s'exercent d'une part sur le tractus digestif dont les contractions sont stimulées, d'autre part sur le système nerveux. L'action des porphyrines serait excitante sur les centres nerveux supérieurs et se manifesterait par une agitation psychique. C'est cette propriété qui a inspiré l'utilisation de ces substances dans les syndromes mentaux dépressifs.

Il nous reste à dire un mot des transformations l'influence des toxiques. Nous n'en mentionnons que deux : la méthémoglobine (produite dans l'intoxication par les chlorates, par l'aniline, etc.) et la carboxyhémoglobine, dont la connaissance est absolument classique. D'ailleurs, il ne s'agit plus ici de produits de dégradation.

CHAPITRE VII

LES AMINES LINÉAIRES

La plupart des corps que nous allons envisager dans les chapitres suivants et dont nous abordons l'étude par les amines linéaires ne font pas partie de la série de transformations que les protides subissent dans l'organisme. Ils prennent naissance par des processus qui sont branchés, pour ainsi dire, en dérivation sur le métabolisme. Il s'agit d'ailleurs, pour la plupart, de corps extrêmement actifs et qui, s'ils ne constituent pas des hormones, sont doués d'une haute toxicité.

Les amines linéaires peuvent dériver des acides aminés par un simple processus de décarboxylation. Nous verrons l'importance de cette réaction pour la formation de produits extrêmement importants. En réalité, pour les amines linéaires la décarboxylation ne constitue pas la formation principale. Elles prennent plutôt naissance au cours de réactions de dégradation complexes, comme des produits secondaires.

C'est le cas d'un grand nombre de réactions d'hydrolyse. N'importe quel corps azoté, comportant une amine primaire, secondaire ou tertiaire ou même un groupement d'ammonium quaternaire peut mettre en liberté des amines simples au cours de l'hydrolyse. Ce mode de formation paraît intervenir pour la mono-, di- et triméthylamine.

Nous allons rapidement passer en revue les principales amines linéaires qui ont été trouvées dans l'organisme :

Les méthylamines, malgré la possibilité théorique, ne semblent pas provenir de la décarboxylation du glycolle. Elles pourraient provenir de la décomposition de la créatinine, de l'asparagine et de l'acide hippurique. La di- et triméthylamine pourrait en outre résulter de la dégradation des ammoniums quaternaires, en particulier de la choline (GUGGENGEIM). Ces amines n'ont été trouvées jusqu'ici que dans l'urine et dans les fèces.

Au point de vue pharmacologique, ces corps se montrent très toxiques : action narcotique centrale, action curarisante (BROWN et FRASER) et aussi fort effet hypotenseur (DESGEZ et DORLÉANS).

Les amines linéaires supérieures, éthylamine, propylamine, butylamine, isoamylamine, etc., ont été plus rarement trouvées dans l'organisme. Elles semblent provenir avant tout de processus de décomposition bactérienne.

A mesure qu'on s'élève dans la série des amines, on voit apparaître des propriétés sympathicomi-

métiques (BARGER et DALE). Mais il s'agit ici de sympathicomimétiques imparfaits, ne possédant pas toutes les actions de l'adrénaline. Ce sont surtout les amines primaires qui présentent ces actions. Le corps qui les présente au plus haut degré parmi les amines simples est l'isoamylamine. Elle a été trouvée dans certains extraits de placenta et dans l'urine par BAIN.

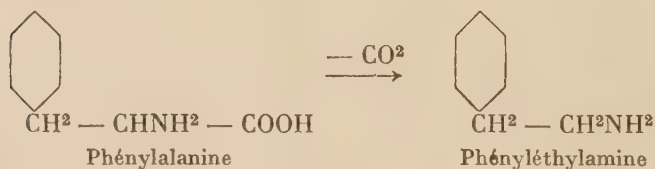
L'action pathogène de ces corps est mal connue. Ils interviennent peut-être dans certaines éclampsies ou de syndromes hypertensifs. Ce qui est plus probable, c'est que leur résorption par intoxication alimentaire (présence dans aliments avariés) ou par infection intestinale peut déterminer des troubles graves.

CHAPITRE VIII

LES AMINES CYCLIQUES

Il existe un acide aminé aromatique, la tyrosine et son homologue non phénolé, la phénylalanine qui donnent naissance à une série de corps de la plus haute importance physiologique et pathologique. Un très grand nombre de corps d'origine végétale ou synthétique font partie de ce groupe, mais nous n'insistons que sur ceux qui existent dans l'organisme animal et qui semblent y jouer un certain rôle. Les corps les plus intéressants, appartenant à cette catégorie, sont la phényléthylamine, la tyramine ou paraoxyphényl-éthylamine, l'adrénaline et la thyroxine.

Les deux premiers corps, les plus simples du groupe, se produisent par décarboxylation des acides aminés correspondants :



De même, la tyramine se forme par décarboxylation de la tyrosine. Les travaux de BERTHELOT et BERTRAND, de HANKE et KOESSLER ont montré qu'il existe dans l'intestin des microorganismes pouvant mettre en liberté des diastases décarboxylantes et douées d'une certaine spécificité. En général, les microbes qui forment de la tyramine au dépens de la tyrosine n'attaquent pas les autres acides aminés. Des travaux récents sur lesquels nous reviendrons tendent à montrer que la tyramine n'est pas seulement formée par action microbienne, mais constitue un produit intermédiaire de la synthèse de l'adrénaline.

Quelle que soit leur origine, les deux amines ci-dessus sont douées de puissants effets sympathicomimétiques : ce sont des vasoconstricteurs, hypertenseurs, cardio-accélérateurs, mydriatiques, etc. La tyramine semble en plus avoir un effet sur le métabolisme azoté, en l'accélérant. Comme ces corps sont stables, rien n'empêche *a priori* qu'ils interviennent dans le déterminisme de certains syndromes d'intoxication intestinale, lorsqu'ils sont résorbés et versés dans la circulation.

L'adrénaline ou méthylaminopyrocatechyléthanol est, comme on sait, l'hormone de la médullaire surrénale, pressentie par VULPIAN, caractérisée par OLIVER et SCHÄFER et synthétisée par TAKAMINE. Il nous semble inutile d'insister ici sur son rôle physiologique de premier plan et également sur la vraisemblance de son intervention dans la pathogénie de

l'hypertension artérielle. Des récentes recherches rendent probable que l'adrénaline ou tout au moins un corps chimiquement très voisin se trouve libéré par l'excitation des neurones post-ganglionnaires du sympathique.

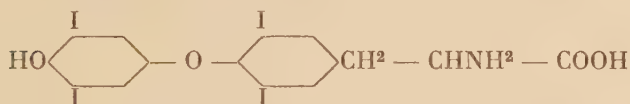
Il est curieux de constater le peu de choses qu'on sait sur la synthèse de l'adrénaline dans l'organisme et sur sa destruction. La seule chose à peu près sûre, c'est que la tyrosine fournit à la synthèse le noyau aromatique indispensable. ABELOUS et ses élèves, HALLE, EWINS et LAIDLAW et plus récemment SCHULER et WIEDEMANN ont démontré que la substance-mère de l'adrénaline est la tyramine. Dans ce cas, la tyramine se formerait dans les capsules surrénales par décarboxylation de la tyrosine, puis par une série de réactions la deuxième fonction phénolique et l'alcool méthylique s'y trouveraient réunis. Les diverses phases de ce processus encore obscures.

Quant à la destruction de l'adrénaline, tout ce qu'on sait c'est qu'elle se fait par oxydation, mais on ignore les divers corps qui résultent de cette réaction.

Des produits intermédiaires de la synthèse de l'adrénaline seraient également responsables de la pigmentation constatée dans la maladie d'Addison. D'après B. BLOCH, c'est l'oxydation de la dioxyphényl-alanine ou Dopa qui produirait des pigments mélaniques par l'entremise d'une diastase, la dopase.

Voici, en résumé, les notions qui semblent acquises dans la biochimie de cette série de substances.

Il nous reste encore à envisager la thyroxine, la principale substance active du corps thyroïde. Sa constitution semble être, d'après les travaux de HARRINGTON celle d'un dérivé tétraiodé de la para-hydroxyphényltyrosine



Au point de vue pathologique, on sait que la thyroxine est capable de reproduire expérimentalement les symptômes de la maladie de Basedow. Chimiquement, c'est encore un corps qui dérive de la tyrosine par une série de réactions que nous ignorons encore. Un produit intermédiaire de la synthèse semble être la diiodotyrosine.

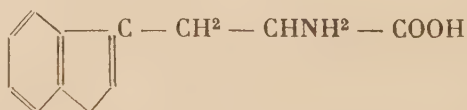
CHAPITRE IX

LES AMINES HÉTÉROCYCLIQUES

La dégradation des matières protéiques peut donner naissance à une série de corps à noyau pyrrolique, pyrrolidinique, pyridinique, etc., mais nous n'insisterons ici que sur deux groupes de substances d'un intérêt physiologique et pathologique primordial : les dérivés de l'indol et ceux de l'imidazol. Nous allons les étudier successivement.

*
* *

Le point de départ des dérivés indolés est un acide aminé, le tryptophane



Dans différentes conditions encore mal connues, le tryptophane donne naissance à une série de pro-

duits de décomposition qu'on retrouve surtout dans l'intestin : indol et ses dérivés (acides indolcarbonique, -acétique, -propionique, -lactique, l'alcool indoléthylique) scatol et enfin une amine, l'indoléthylamine ou tryptamine.

Il est vraisemblable que certaines combinaisons indolées retrouvées dans l'urine représentant des produits de désintoxication, élaborés au niveau du foie : l'acide indoxylsulfurique représentant un radical capable d'éliminer des substances toxiques, tout comme l'acide glycuronique -(ROGER).

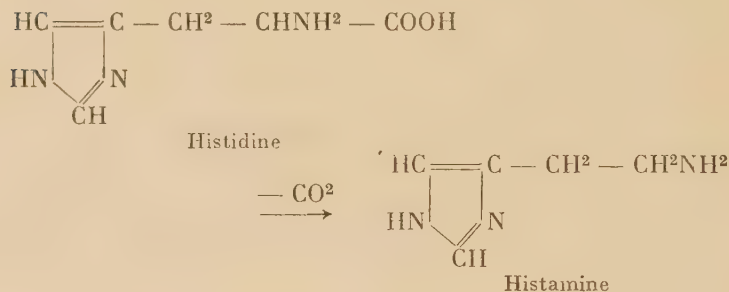
Au point de vue de l'action toxique, c'est la tryptamine qui est la substance la plus intéressante. Elle détermine expérimentalement des vomissements, des convulsions et un certain nombre de phénomènes d'ordre sympathique qui sont peut-être dûs à une décharge d'adrénaline secondaire (EWINS et LAIDLAW). La tryptamine se produit d'une manière analogue à la tyramine, par décarboxylation.

La présence de dérivés indoliques dans l'urine est connue depuis longtemps sous le nom d'indicanurie. Son excès dans le sang, étudié par Guy LAROCHE et GRIGAUT, serait un signe d'insuffisance rénale grave.

*
* *

Les dérivés imidazolés sont bien plus importants encore au point de vue pathologique et probablement aussi physiologique. La substance qui fournit à l'organisme le noyau imidazol est un acide aminé,

l'histidine. Par décarboxylation, l'histidine donne naissance à une base extrêmement répandue, l'histamine :



Il y a là donc un processus analogue à celui que nous avons vu pour la tyramine et la tryptamine. La décarboxylation de l'histidine peut se faire à l'aide d'une action microbienne (BERTHELOT et BERTRAND ; MELLANBY et TWORT ; HANKE et KOESSLER, etc.) et par l'action des rayons ultraviolets (ELLINGER). Étant donné le rôle physiologique que joue l'histamine, il n'est pas impossible qu'il existe un mode de formation aseptique et chimique, probablement dans le foie ou dans le poumon.

En dehors de l'histidine et de l'histamine, il existe encore d'autres corps imidazolés dans l'organisme : carnosine (β -alanylhistidine), glycyllhistamine (GUGGENHEIM), etc. Tout récemment, une série de dérivés synthétiques de l'imidazol ont été étudiés par LOEPER et ses collaborateurs au point de vue de leur action toxique.

La destruction de l'histamine dans l'organisme

se fait à l'aide d'une diastase spécifique, l'histaminase, découverte par BEST et Mac HENRY. Le produit qui lui succède est inconnu ; les auteurs pensent néanmoins que la destruction se fait par une rupture du cycle imidazol.

La présence de l'histamine a été constatée par de nombreux auteurs dans tous les tissus de l'organisme. N'oublions pas cependant que nous manquons actuellement de méthodes chimiques convenables pour la caractérisation et le dosage de ce corps. La seule méthode sûre, permettant d'obtenir un sel lourd d'histamine à l'état cristallisé (BEST, DAL, DUDLEY et THORPE) ne permet pas le dosage car elle comporte des pertes trop considérables. La méthode colorimétrique, basée sur une diazoréaction (R. de PAULY) est loin d'être spécifique.

Aussi, la plupart des déterminations ont été faites par des méthodes biologiques, beaucoup plus sensibles, mais encore moins spécifiques que les méthodes chimiques. Aussi doit-on être extrêmement circonspect lorsqu'on admet la présence de l'histamine dans tel tissu. Il est préférable de dire qu'il s'agit de substances voisines de l'histamine (substances H de LEWIS) dont le taux est exprimé en histamine.

Ces réserves d'ordre technique étant faites, il convient de reconnaître que l'histamine joue un rôle considérable dans un certain nombre de processus pathologiques. Cette substance est douée d'un puissant effet dilatateur sur les capillaires, alors qu'elle

fait contracter les artères et les veines. Elle augmente la perméabilité vasculaire et donne naissance ainsi à des œdèmes (LOEPER). En dehors de son effet vasculaire, notons qu'elle fait contracter à peu près tous les muscles lisses et elle fait sécréter l'estomac.

Son intervention est le mieux démontrée dans les syndromes intestinaux. Étant donné qu'elle se produit avant tout par l'action de la flore microbienne de l'intestin, sa production en excès peut conduire à une résorption massive, déterminant un certain nombre de troubles généraux.

Le rôle de l'histamine dans le choc traumatique, dans les accidents toxiques des brûlures a été également démontré (DALE). Mais les faits les plus importants concernent son intervention dans le choc anaphylactique. D'après DALE, FELDBERG et SCHILF, etc. pendant la sensibilisation il se ferait une accumulation d'histamine dans certains organes. L'injection déclanchante libère brusquement cette histamine accumulée qui détermine alors les manifestations anaphylactiques. Cette notion est basée sur des faits expérimentaux solides et paraît actuellement inattaquable. Il est certain qu'au moins en partie c'est l'histamine qui est responsable des phénomènes de choc.

Le rôle de l'histamine a encore été soulevé dans les toxémies gravidiques, dans certaines dermatoses (zona, urticaire), dans l'insuffisance surrénale, etc., mais ici les faits sont moins certains.

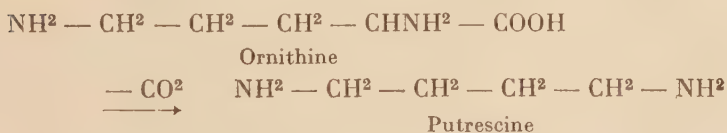
Quant à son rôle physiologique, l'hypothèse de LEWIS n'a pas encore été pleinement confirmée.

CHAPITRE X

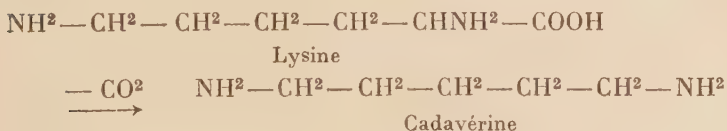
LES DIAMINES

Les diamines étaient parmi les premières substances toxiques découvertes qui dérivait des matières protéiques. Les deux corps les mieux connus sont la putrescine et la cadavérine. Il ne semble pas qu'elles puissent se former dans l'organisme vivant mais elles prennent naissance dans la putréfaction et la décomposition cadavérique.

La putrescine provient de la décarboxylation d'un acide diaminé, l'ornithine :



De même la cadavérine provient de la décarboxylation de la lysine



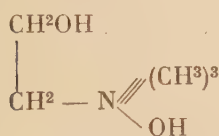
Ces réactions semblent se faire par action bactérienne (GUGGENHEIM). Cependant, les végétaux, même supérieurs, semblent pouvoir être le siège des processus de formation des diamines. D'après PICTET et COURT, la cadavérine et la putrescine peuvent se cycliser (la putrescine donnant de la pyrrolidine, la cadavérine de la pipéridine) et servir ainsi de substances mères à de nombreux alcaloïdes (cocaïne, atropine, nicotine, etc.).

Injectée dans l'organisme, les diamines se révèlent très toxiques et déterminent des paralysies, de l'hypotension et de l'hypothermie. Au point de vue pathologique, leur intervention n'a pas encore été mise en évidence.

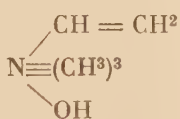
CHAPITRE XI

LES SUBSTANCES A FONCTION D'AMMONIUM QUATERNAIRE

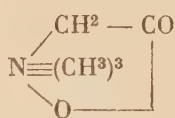
Les combinaisons à base d'une fonction d'ammonium quaternaire comprennent trois groupes de corps, dont les chefs de file sont la choline, la névrine et la bétaine.



Choline



Névrine



Bétaine

Nous étudierons successivement les dérivés de chacun de ces groupes.

*
* * *

Les dérivés de la choline, comme cette substance elle-même, ne font pas partie à proprement parler des produits de la désintégration protidique. La cho-

line provient de la décomposition des phosphoaminolipides du type de la lécithine. Théoriquement, il est cependant possible que certains acides aminés, en particulier la sérine, donnent naissance à la choline.

Cette amine est très répandue dans l'organisme animal (GAUTRELET) et ses esters semblent jouer un rôle considérable dans certains phénomènes de transmission neuro-humorale (DALE, GADDUM, etc.). Son ester le plus connu et celui qui constitue la substance intermédiaire du système parasympathique, est l'acétyl-choline, considérablement plus active que la choline. L'acétylcholine est vasodilatatrice, fait baisser la tension artérielle, fait contracter l'intestin et possède une action parasympathicomimétique parfaite. De nombreux travaux ont été consacrés à sa présence dans l'organisme, mais exécutés presque tous par les méthodes biologiques extrêmement sensibles (au millionième de milligramme), mais d'une spécificité pas absolument prouvée. Son rôle pathologique n'a pas été étudié.

*
* *

Les dérivés de la névrine et de la bétaine qui, d'après GUGGENHEIM, prennent naissance au dépens de la dégradation des protides, possèdent des actions analogues à celles des composés choliniques. Ces derniers, en particulier l'acétylcholine, ont une double action : une action muscarinique (parasympathicomimétique) inhibée par l'atropine et une

action nicotinique et curarisante indifférente à l'atropine. Les dérivés de la névrine et de la bétaine ne présentent qu'une action muscarinique partielle et imparfaite, par contre l'action nicotinique et surtout curarisante est ici particulièrement développée.

Les esters de ces amines sont toujours beaucoup plus actifs que les bases elles-mêmes. Il semble aussi que leur inactivation se fait par saponification. Pour l'acétylcholine, on connaît une diastase spécifique, une estérase qui la transforme en choline. La présence de cette diastase fait de l'acétylcholine un corps extrêmement instable.

Schématiquement, on peut dire que les esters de la choline jouent un rôle physiologique tandis que les dérivés des deux autres bases interviennent peut-être dans des processus pathologiques.

CHAPITRE XII

DÉRIVÉS DE LA GUANIDINE

Il s'agit d'un groupe de substances dont l'intérêt physiologique et sans doute pathologique commence seulement à être révélé (TERROINE et ses élèves). Au point de vue physiologique l'une des substances guanidiques, la créatine, paraît jouer, sous la forme d'une combinaison phosphorée un rôle important dans la contraction musculaire. Une autre, l'arginine, intervient peut-être d'une façon prépondérante dans l'uréopoièse hépatique.

La guanidine, $\text{NH}_2 - \text{C} = \text{NH}_2 - \text{NH}$ et la méthylguanidine sont des produits intermédiaires typiques du métabolisme protéique et semblent prendre naissance par une hydrolyse oxydative. Il est probable que dans certaines conditions pathologiques ces dérivés de la guanidine peuvent se produire en excès. On a supposé ainsi que la tétanie du nourrisson était une intoxication par la guanidine et la méthylguanidine. PATON et FINLAY ont trouvé que

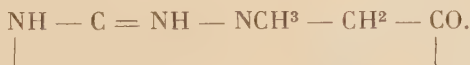
ces malades excrétaient des quantités accrues de ces substances (0,38 à 0,58 milligrammes au lieu du taux normal de 0,12 mgr. par litre d'urine). D'ailleurs l'injection de ces substances au chien donne naissance à des symptômes analogues à la tétanie. Il paraît plus vraisemblable que l'augmentation de la guadinine est secondaire aux spasmes musculaires. La créatine mise en liberté dans le muscle serait décarboxylée et formerait de la méthylguanidine.

L'intervention de ces dérivés a été également soulevée dans la chorée et dans les séquelles d'encéphalite (FUCHS)

Créatine



La créatine existe dans le muscle sous la forme d'une combinaison phosphorée, la phosphocréatine et paraît y jouer un rôle considérable (EMBDEN), Dans les conditions normales, la créatine est éliminée dans les urines sous la forme d'un anhydride interne, la créatinine



Cette élimination a été étudiée récemment et semble diminuée dans les insuffisances rénales, en même temps que le taux de la créatine et de la créatinine sanguine augmente. L'élimination est par contre augmentée après l'effort musculaire et semble

être aussi sous la dépendance du régime alimentaire. Les protéides semblent d'autant plus générateurs de créatine qu'ils ont une valeur alimentaire moindre. Au point de vue pharmacologique, la créatine détermine chez l'animal des contractures musculaires. Au cours d'intoxications par des substances contracturantes (vératrine, nicotine, CaCl_2 , etc.), on constate toujours une augmentation de la créatine musculaire. Il est possible que l'effet thérapeutique du glyco-colle au cours d'affections musculaire est dû à une reconstitution de la créatine.

L'intérêt de la troisième substance que nous envisageons dans ce chapitre est tout différent. L'arginine, selon la théorie de KREBS, mentionnée au début de ce travail, est un passage obligatoire dans la formation de l'urée. Sa décomposition se ferait à l'aide d'une diastase spécifique, très répandue, l'arginase. On comprend donc que si l'arginine se forme en quantité insuffisante, l'uréopoièse s'en trouve entravée. C'est ce qui semble se produire dans certaines insuffisances hépatiques (GUGGENHEIM).

CHAPITRE XIII

CONSIDÉRATIONS PATHOLOGIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

Après l'étude analytique des divers corps chimiquement définis et dérivant de la désintégration des matières protéiques, nous voudrions faire une synthèse de ces corps au point de vue de leur intervention dans divers syndromes pathologiques. Nous avons dit au début de ce travail que la tendance moderne est de donner à l'humorisme vague des anciens des bases chimiques solides. Dire qu'une maladie est due à l'altération des humeurs ne donne qu'une indication vague. Le but de la médecine moderne est de pouvoir dire exactement quelle est la nature chimique de la modification subie par la composition du milieu intérieur et des tissus.

L'humorisme moderne devrait s'appeler la pathologie chimique (WELLS) ou selon l'expression de COUTIÈRE, la chimiâtrie. La détermination de la nature chimique quantitative ou qualitative com-

porte des conséquences pratiques : la mise en œuvre d'une thérapeutique tendant à corriger la « viciation humorale ».

D'un autre côté, il importe actuellement de ne pas attacher une valeur exclusive aux modifications proprement humorales : sanguines, urinaires, rachidiennes, etc. Les tissus peuvent subir des modifications de leur composition chimique sans que celles-ci se reflètent dans les humeurs.

Nous allons étudier quelques-uns des syndromes cliniques où les produits de désintégration des albuminoïdes semblent jouer un rôle décisif, puis nous envisagerons les applications thérapeutiques que certaines de ces notions pathogéniques ont pu avoir.

*
* *

Les deux cas les plus intéressants où les produits que nous étudions interviennent certainement, sont les états de choc et les états toxiques d'origine intestinale. Bien qu'il y ait encore des discussions sur la nature exacte des corps qui interviennent et sur le mécanisme exact de leur production, il semble acquis que la symptomatologie de ces deux groupes de syndromes, est sous la dépendance de produits azotés mis en circulation.

Nous avons vu que dans les états de choc on a incriminé un certain nombre de corps : peptones, polypeptides, porphyrines, histamine et même la méthylguanidine. Du point de vue expérimental, il

semble que n'importe lequel de ces corps intervient dans le déterminisme d'un choc, mais tous n'ont pas la même valeur. Nous avons vu que la possibilité de chocs peptoniques spontanés n'était pas prouvée. Quant aux polypeptides, ils n'agissent que sur des animaux sensibilisés, jouant alors simplement le rôle d'antigène, ce qui n'exclut pas l'intervention d'un autre corps endogène au moment du déclenchement du choc.

Que dans les chocs traumatiques, post-opératoires, dans les brûlures, etc., divers produits de dégradation peuvent être résorbés, cela est sûr. Les plus actifs parmi ces produits semblent être les dérivés de l'adénine, de la guanidine et surtout l'histamine.

C'est incontestablement ce dernier corps qui a le plus de chances d'être le véritable agent actif de l'anaphylaxie. Nous avons parlé plus haut des divers arguments qu'ont apporté en sa faveur ; nous n'y revenons pas.

Le deuxième cas où les déchets du métabolisme protidique semblent jouer un rôle considérable est celui des intoxications à point de départ intestinal. Nous avons vu que les microbes de la flore intestinale possédaient au plus haut point le pouvoir de décarboxyler les acides aminés et de donner naissance ainsi à toute une série d'amines toxiques. Ces amines se produisent vraisemblablement toujours, chez tous les individus mais en petite quantité et se trouvent facilement neutralisées par le foie, puis

éliminées. Il n'est même pas sûr que normalement elles peuvent être résorbées.

Que la flore intestinale vienne à pulluler et que certaines espèces microbiennes atteignent un rôle prépondérant ou bien que le pH du milieu change, la production d'amines peut subir des modifications qualitatives et quantitatives considérables. On peut peut-être alors, voir se mettre en circulation des doses considérables d'amines toxiques comme les éthylamines, les phénylamines, la tryptamine, l'histamine, des diamines, etc., dont nous avons montré les diverses actions toxiques. LOEPER, PARROD et LESURE ont insisté sur le rôle de l'histamine dans ces syndromes d'origine intestinale.

*
* *

En dehors de ces deux grands groupes de syndromes, les substances que nous avons étudiées peuvent intervenir dans de nombreux autres cas. Nous n'insistons pas sur leur rôle physiologique : hormonale (adrénaline, thyroxine), substance intermédiaire de l'excitation nerveuse (adrénaline, acétylcholine), rôle dans la contraction musculaire (adénine, créatine), etc.

Dans la pathologie, nous mentionnons l'intervention de la guanidine et de la créatine dans certains syndromes musculaires striés (tétanie, chorée, rigidités, etc.). C'est la carence de ces corps qui est peut-être responsable des myopathies.

Il convient de ne pas oublier le rôle des nucléoprotéines et de leurs produits de clivage dans la pathogénie de la goutte, bien que nos connaissances soient assez vagues à ce sujet.

Tels sont les principaux cas qui sont à envisager. Voyons maintenant rapidement les diverses applications thérapeutiques qu'ont pu recevoir ces notions. C'est avant tout la notion de carence qui a inspiré les méthodes de traitement proposées jusqu'ici. Les acides aminés ont apparu comme les principaux corps fournissant à l'organisme des radicaux chimiques qu'il ne peut synthétiser. Nous avons vu que des corps d'une grosse importance physiologique dérivent de la tyrosine et l'on comprend que celle-ci soit indispensable à la vie. Il en est de même du tryptophane et de l'histidine. Ces trois acides aminés possèdent de multiples indications thérapeutiques.

Le glycocolle, utilisé dans les syndromes musculaires atoniques agit probablement en donnant naissance à la guanidine.

Enfin, les porphyrines ont été proposées dans le traitement des syndromes dépressifs où elles semblent donner de bons résultats.

Ces indications sont évidemment assez maigres encore, à côté du nombre de faits pathogéniques découverts. N'oublions pas qu'il s'agit ici de données tout à fait récentes et qui ne font seulement que de se préciser. Il n'est pas douteux que dans l'avenir les dérivés protidiques ne jouent un rôle décisif dans la pathologie.

CONCLUSIONS

1^o La dégradation des matières protéiques se fait selon deux modes principaux : l'un se faisant au cours de la digestion, aboutit à la formation d'acides aminés, l'autre se faisant dans l'organisme doit aboutir à l'élimination sous forme d'urée. Ces deux grands processus donnent naissance à un nombre considérable de produits intermédiaires normaux ou aberrants dont certains semblent jouer un rôle éminent en pathologie.

2^o Les protides complexes comme les peptones et les polypeptides peuvent se former soit au cours de la digestion intestinale soit au cours de la resynthèse. Ces corps interviennent peut-être dans la pathogénie de certains états de choc.

3^o Les hétéroprotéides présentent des produits intermédiaires particuliers à cause de la présence d'un groupement prosthétique (acide nucléique, hématine). Nous avons insisté sur le rôle pathologique possible des dérivés de l'adénine, de l'acide urique et des porphyrines.

4^o Diverses amines linéaires, cycliques et hétérocycliques se forment par décarboxylation des acides

aminés correspondants. Certaines de ces amines comme la tyramine, la tryptamine et surtout l'histamine semblent pouvoir jouer un rôle considérable par leur résorption au niveau de l'intestin où elles se forment par action bactérienne. Nous avons particulièrement insisté sur l'histamine dont l'intervention dans les états de choc est bien établie.

5° D'autres produits, comme l'adrénaline, la thyroxine, l'acétylcholine, etc., proviennent également des acides aminés, mais ce sont des produits normaux dont la synthèse se fait au sein de la cellule vivante.

6° Les dérivés de la guanidine jouent un rôle surtout dans la contraction musculaire et leur excès ou leur insuffisance semblent pouvoir donner naissance à des syndromes musculaires.

7° Il nous a semblé que les deux principaux groupes de cas où les substances intermédiaires du métabolisme azoté interviennent sont les états de choc et les états toxiques d'origine intestinale.

VU : *Le Doyen*
ROUSSY

VU : *Le Président de Thèse*
LOEPER

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Le Recteur de l'Académie de Paris
CHARLÉTY

BIBLIOGRAPHIE

- ABELOUS, SOULIE et TOUJAN. — *C. R. Soc. Biol.*, 1905, t. LVIII, p. 574.
- BAIN (W.). — *Quart. Journ. exp. Phys.*, 1914, t. VIII, p. 229.
- BARGER et DALE. — *J. of Phys.*, 1910, t. XLI, p. 19.
- BERTHELOT et BERTRAND. — *C. R. Acad. des Sci.*, 1913, t. CLVI, p. 1027.
- BEST, DALE, DUDLEY et THORPE. — *J. of Physiol.*, 1927, t. LXII, p. 397.
- BEST et Mc HENRY. — *Physiol. Rev.*, 1931, t. XI, p. 371.
- BLANCHETIÈRE. — *Conf. Soc. Chim. Biol.*, 18 novembre 1924.
- BLOCH (B.). — *Archiv. f. Derm.*, 1917, t. LXXIV, p. 129.
- BOUCHARD. — *Leçons sur les autointoxications*, Paris, 1887.
- BROWN (A. C.) et FRASER. — *Proc. Roy. Soc. Edinburgh*, 1869, t. VI, p. 556.
- CRISTOL. — *Presse Méd.*, 10 juillet 1935.
- DALE. — *Proc. Roy. Soc.*, 1919, t. LXXXXI, p. 126 et *J. of Phys.*, 1933, t. LXXX, p. 10.
- DESGREZ et DORLÉANS. — *C. R. Acad. Sci.*, 1913, t. CLVI, p. 823.
- DRURY et SZENT-GYORGYI. — *J. of Phys.*, 1928, t. LXVIII, p. 213.
- DUVAL, ROUX et GOIFFON. — *Presse Méd.*, 14 novembre 1934.
- EWINS et LAIDLAW. — *J. of Phys.*, 1910, t. XL, p. 275 et *Biochem. Journ.*, 1912, t. VII, p. 18.
- FELDBERG et SCHILF. — *Histamin.*, Berlin, 1930.

- FIESSINGER (N.). — *Presse Méd.*, 14 novembre 1934.
- FINDLAY et SHARPE. — *Quart. J. of Med.*, 1920, t. XIII, p. 423.
- FUCHS. — *Wien. Med. Woch.*, 1921, p. 710.
- GAUTIER (A.). — *C. R. Acad. des Sci.*, 1882, t. XCIV, p. 1119.
- GAUTRELET. — *C. R. Acad. des Sci.*, 1909, t. CXXXVIII, p. 995.
- GADDUM. — *Gefässerweiternde Stoffe der Gewebe*. Berlin, 1936.
- GUGGENHEIM. — *Die biogenen Amine*. Berlin, 1926.
- HALLE. — *Beitr. z. chem. Phys. et Path.*, 1906, t. VIII, p. 276.
- HANKE et KOESSLER. — *J. of biol. Chem.*, 1921, t. L, p. 131.
- HIJMANS van den BERGHE. — *Bruxelles Méd.*, 6 octobre 1929.
- HUEHNERFELD. — *Mediz. Welt.*, 1929, n° 43.
- JAVILLIER. — *Conférence Soc. Chim. Bio.*, 13 avril 1926.
- KREBS. — *Biochem. Zeitung*, 1931, t. CCXXXVIII, p. 174.
- LAROCHE (G.) et GRIGAUT. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 1934, p. 247.
- LEWIS. — *The blood vessels of the human skin and their responses*. Londres, 1927.
- LOEPER, LESURE, MOUGEOT et PARROD. — *Progrès Méd.*, 23 mars 1935.
- LOEPER, LESURE et THOMAS. — *C. R. Soc. Chim. Biol.*, mai 1934.
- LOEPER, MOUGEOT et AUBERTOT. — *Progrès Méd.*, 23 juin 1934.
- LOEPER, PERRAULT et LESURE. — *Bull. Acad. Méd.*, 27 novembre 1934.
- LYON. — *Bull. Méd.*, 5 mai 1934.
- MARTENS. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1928, t. X, p. 1336.
- PICTET et COURT. — *Berichte der d. chem. Ges.*, 1907, t. XL, p. 3771.
- SCHULER et WIEDEMANN. — *Ztschr. physiol. Chem.*, 1935, t. CCXXXIII, p. 235.
- TROISIER. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 28 octobre 1921.
- TERROINE, DAMMANVILLE et MOUROT. — *Soc. Chim. biol.*, janvier 1932.
- VAN SLYKE et HILLER. — *Journ. biol. Chem.*, 1922, t. LIII, p. 253.
- WELLS (G.). — *Chemical Pathology*, Chicago, 1926.

